LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA Y OTROS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS ASOCIADOS

Diagnóstico, estudio y tratamiento

Autores Dr. Guillermo Pérez Román
Dra. Dayana Pérez valiente

Servicio Hematología

Participan Anatomía Patológica, Laboratorio Clínico, Microbiología, Banco de Sangre, Imagenología), Medicina Nuclear, Farmacia, Inmunología, Biología molecular y genética, Cirugía General, Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoide crónica (LLC) es una entidad oncohematológica incluida dentro de los síndromes linfoproliferativos crónicos caracterizada por un aumento de una población linfoide disfuncional, clonal de inmunofenotipo B (> 95 %) y excepcionalmente T (< 5 %), con una expresión clínica que transita desde estadios virtualmente indolentes, progresión y coexistencia de eventos de naturaleza autoinmune que comprometen una o varias líneas hemopoyéticas.

La LLC es la más frecuente de las leucemias (20-30 %) en los países occidentales con una incidencia anual de aproximadamente 2 a 3 por 100,000 habitantes, pero es rara en los países asiáticos y africanos (2.5 % del total de las leucemias). Rara vez se diagnostica por debajo de los 30 años; su incidencia aumenta a partir de los 55 años con una media en el momento del diagnostico entre 60 y 75 años; es más frecuente en el hombre con una relación hombre-mujer de 1.5-2.0:1.

La leucemia prolinfocítica (LPL) es una leucemia crónica, de origen linfoide B ó T, caracterizada por la proliferación desmesurada de prolinfocitos clonales. Se puede presentar como una enfermedad de novo, o como una transformación en un paciente que previamente padecía de leucemia crónica linfocítica (LLC), lo cual ocurre hasta en 10 % de estos casos con LLC. Se ha reportado una mayor incidencia entre los pacientes del sexo masculino y perteneciente a la tercera edad.

La leucemia de células peludas (LCP) es un desorden linfoproliferativo crónico de los linfocitos B, caracterizada por esplenomegalia sin adenopatías periféricas, grado variable de pancitopenia y la presencia de las típicas células peludas, llamadas así por las prominentes proyecciones citoplasmáticas de las células malignas en sangre periférica y/o en médula ósea. Es infrecuente y representa el 2 % de las leucemias del adulto. La media de edad al debut es de 52 años, con un rango entre 18 y 82 años. Es más frecuente en el sexo masculino (4:1). La patogénesis de la enfermedad es desconocida, aunque ha sido relacionada con la exposición a radiaciones ionizantes, Epstein Bar virus y productos químicos.

OBJETIVOS

- Confirmar o realizar el diagnóstico preciso de estas enfermedades
- Determinar la extensión (estadio) y pronóstico de las mismas en cada paciente
- Establecer en cada caso la estrategia terapéutica más adecuada que nos permita lograr una sobrevida prolongada.

DESARROLLO

Se consideran las siguientes etapas:

- Diagnostico de certeza y clasificación histológica por el departamento de Anatomía Patológica de nuestro hospital
- Determinación del estadio y del pronóstico.
- Definición y aplicación de la terapéutica
- Reevaluación al completar el tratamiento y definición de la conducta
- Evaluación periódica

LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

Criterios diagnostico

- Linfocitosis en sangre > 5 10^9/ L, linfocitos pequeños bien diferenciados
- Infiltración de medula ósea por más de 30 % de células linfoides bien diferenciadas
- Componente prolinfocítico menor de 55 %
- Inmunofenotipo: CD19, CD20 CD21, CD24, CD5 positivos (+); SIg débil positivo

Otros estudios de laboratorio

- La prueba de Coombs directa puede ser positiva hasta en 10-15 % de los casos pero solo la mitad tienen anemia hemolítica autoinmune
- Algunos pacientes pueden presentar una trombocitopenia inmune
- La hipogammaglobulinemia es frecuente, sobre todo en los estadios finales
- En algunos enfermos se puede encontrar una gammapatía monoclonal

Estadios

Hay dos sistemas de estadios. El de RAI, el mas utilizado en Norteamérica, constaba de 5 estadios pero recientemente ha sido simplificado en tres grupos con diferencias pronosticas significativas y con utilidad para la decisión terapéutica, y el de Binet que consta de tres estadios.

Tabla 1. Clasificación de Rai para la LLC

Estadios	Estadio modificado	Criterios	Sobrevida media (años)
0	Riesgo bajo	-Linfocitosis[1]	> 10
I	Riesgo intermedio	-Linfocitosis[1] -Adenopatías	> 8
II		-Linfocitosis -Esplenomegalia[4] ± adenopatías	6
III	Riesgo alto	-Linfocitosis + anemia[2] ± adenopatías ± esplenomegalia	2
IV		-Linfocitosis + trombocitopenia[3] ± anemia ± esplenomegalia ± adenopatías	2

([1]) > 5 x10^9/L ([2]) Hb < 11 g/dL ([3]) Plaquetas < 100 x10^9/L ([4]) Pacient con esplenomegalia ligera, sin adenopatías, pueden incluirse en grupo de riesgo bajo

Tabla 2. Clasificación de Binet para la LLC

Estadio	Criterios	Sobrevida media (años
A	Linfocitosis con ≤ dos áreas linfoides*	< 10
B	Linfocitosis con ≥ tres áreas linfoides*	6
C	Anemia (Hb < 10 g/dL), o Trombocitopenia (plaquetas < 100 x 10^9/L)	2

(*) Se consideran cinco áreas linfoides: cervical, axilar, inguinal, bazo e hígado

Estudios al diagnóstico

- Interrogatorio
- Examen físico: hígado, bazo, áreas ganglionares periféricas
- Imaginología: radiografía simple de tórax
- Ultrasonido diagnóstico de abdomen, pelvis y áreas ganglionares periféricas
- Estudios hematológicos: hemograma, eritrosedimentación, medulograma, biopsia de médula ósea, coagulograma
- Química sanguínea: glicemia, creatinina, uratos, albúmina, bilirrubina, calcio, TGP, TGO, FAS, LDH, GGT, electroforesis de proteínas.
- Estudios serológicos: VDRL, VIH, VHB, VHC, HTLV-I
- Otros estudios: prueba de Coombs, anticuerpos antiplaquetaarios, grupo sanguíneo, cuantificación de Inmunoglobulinas, inmunofenotipo linfocitario.

Diagnóstico diferencial

- Linfoma de células del manto
- Leucemia de linfocitos granulares
- Micosis fungoide
- Leucemia – linfoma de células T del adulto
- Leucemia prolinfocítica
- Leucemia de células peludas

Tratamiento

La evolución clínica heterogenia tanto en la forma inicial de presentación como en la ulterior evolución clínica determina un enfoque diferenciado enfilado a evaluar variables predictivas y de otra naturaleza para la planificación de la modalidad terapéutica más conveniente en cada caso. Se deben evaluar:

- Estadio
- Edad
- ECOG
- Enfermedades asociadas
- Comportamiento biológico (progresión)

Pacientes de riesgo bajo (0)

- No deben tratarse
- En principio el conteo de leucocitos per se no modifica la conducta hasta que no exceda 200 x 10^9/L
- Actualmente se discute sobre una posible smoldering LLC que puede definirse según ensayo como pacientes con los siguientes elementos:

  ¾ Conteo al debut < de 30 x 10^9/L de leucocitos

  ¾ Tiempo de doblaje del conteo linfoide mayor de 12 meses

  ¾ Hb > de 13 g/L

  ¾ Patrón de infiltración medular no difuso (nodular o intersticial)

Pacientes con riesgo intermedio (I, II, A, B)

Deben observarse y evaluarse cada 4 semanas solamente, hasta tanto se defina el llamado estado **de progresión** dentro del riesgo intermedio con las siguientes características:

- Duplicación linfocitaria en período menor de un año.
- Incremento en más 50 % de adenopatías, esplenomegalia y/o hepatomegalia
- Disminución de cifras de Hb y plaquetas sin cambio de estadio
- Presencia de síntomas constitucionales atribuibles a la enfermedad: fiebre, sudoración, astenia
- Episodios de sepsis bacteriana a repetición sin otra explicación.

Los pacientes de alto riesgo (III; IV, C): siempre serán tratados

- **Quimioterapia de primera línea**: en los últimos años a partir de ensayos clínicos en diferentes latitudes se ha podido definir que utilizando regimenes de quimioterapia más agresivos ajustados a edad, condición general del paciente, costo entre otras variables es posible lograr mayores porcientos de remisión y aun con las altas tasas de recaída es posible mejorar la calidad de vida y los intervalos libres de progresión así como sobrevida global; por este motivo ha cambiado para todos en general el tratamiento utilizado como **primera línea**.

Pacientes mayores de 65 años

- Leukeran – prednisona: es el tratamiento de elección y puede administrarse de varias formas

Esquema 1	Leukeran	0.7 mg/kg	Día 1 i.v
	Prednisona	40 – 60 mg/día	Por 7 días c/3 – 4 semanas
Esquema 2	Leukeran	0.4 – 0.6 mg/kg	Cada 2 semanas, en 4 días
	Prednisona	40 – 60 mg	cada 4 semanas

- Ciclofosfamida-prednisona: es tan efectivo como el anterior, pero puede dejarse como segunda línea en los casos refractarios al leukeran. Puede utilizarse en varios esquemas

Esquema 1	Ciclofosfamida	500-700 mg/m^2	Dividida en 4 días
	Prednisona	40 – 60 mg	D 1 – 7 v/o c/3-4 semanas
Esquema 2	Ciclofosfamida	100 mg/día	v/o

Pacientes menores de 65 años con los siguientes requisitos:

- ECOG menor de 3.
- No enfermedades asociadas no controladas.
- Sin inmunodeficiencia asociada.
- Sin evento autoinmune activo (AHAI , trombocitopenia)

Fludarabina	25 mg/m^2	D 1 - 3 i.v en 30 min a 1 h
Ciclofosfamida	200 mg/m^2	D 1 – 3 i.v en 15 min
Durante todo el periodo de tratamiento el paciente recibirá		
Sulfaprim	480 mg c/12 h	Hasta 1 mes post concluido
Aciclovir	200 mg c/12 h v/o	Mantenerlo 3 meses después de haber concluido Tto si historia previa de sepsis por herpes

Repetir hasta completar 6 ciclos cada 28 días. El primer ciclo deberá administrarse con el paciente internado para evaluar tolerancia, después puede administrarse de forma ambulatoria.

Quimioterapia de segunda línea

- Serán tratados con estos esquemas los pacientes resistentes a las combinaciones de primera línea

- **Rituximab**: su papel como agente terapéutico individual es limitado, sin embrago varios ensayos reportan apreciables porcentajes de remisiones

cuando se utiliza asociado fludarabina y alquilantes; la dosis más empleada es de 375 mg / m^2 i.v semanalmente en 4 dosis (ver protocolo de Mab Thera)

- Altas dosis de leukeran
- Mitoxantrone + leukeran + dexametasona:

Mitoxantrone	10 mg/m^2 i.v	Dia 1	Cada 28 días
Leukeran	1 mg /kg v/o	1-7 días	
Dexametasona	10 mg/m^2 v/o	1-7 días	

- Pueden utilizarse esquemas similares a los utilizados en los LNH como el COP, el CHOP bleo (anexos 2 y 3) y otros.

COP			Cada 28 días
Ciclofosfamida	650 mg/m^2 i.v	1	
Oncovin	1.4 mg/m^2 i.v	1	
Prednisona	1.4 mg/m^2 v/o	1 - 7	
CHOP-Bleo			Cada 21 días
Ciclofosfamida	750 mg/m2 i.v	1	
Adriamicina (H-doxorubidomicina)	50 mg/m2 i.v	1	
Oncovin	1.4 mg/m2 i.v (máximo 2 mg)	1	
Prednisona	100 mg v/o	1 – 5	
Bleomicina	10 U/m2 IM	1 y 5	

Evaluación de la respuesta terapéutica y duración del tratamiento

- No hay evidencias de que la terapéutica de mantenimiento sea beneficiosa pues es paliativa y no está bien definido en que momento suspenderla
- El tratamiento debe suspenderse cuando se ha obtenido la respuesta máxima, pero es importante estar seguro que es la máxima respuesta posible.
- La mayoría de los médicos tienen como objetivos del tratamiento la desaparición de las adenopatías y la hepatoesplenomegalia y la normalización del hemograma, sin tener en cuenta la infiltración medular
- En general la quimioterapia no se prolonga más de 12 – 18 meses
- Puede valorarse el uso de interferón alfa (3 MU/tres veces por semana) posterior a la suspensión de la quimioterapia

Tabla 3: Criterios de remisión en LLC

Criterio	Remisión completa	Remisión parcial
Examen físico		
Adenopatías	No palpables	Reducción de 50 % o cambio a un estadio de Binet inferior
Hígado y bazo	No palpables	
Síntomas	Ausentes	
Sangre periférica		
Neutrófilos	> 1,5 x 10^9/L	>1,5 x 10^9/L o incremento ≥ 50 % del valor basal
Hemoglobina	> 11 g/dL	>11 g/dL o incremento ≥ 50% del valor basal
Plaquetas	> 100 x 10^9/L	> 100 x 10^9/L o incremento ≥ 50 % del valor basal
Linfocitos	< 4 x 10^9/L	Reducción > 50%
Medula ósea		
Linfocitos	< 30 %	puede haber focos o agregados linfoides

Otras medidas terapéuticas

Radioterapia

- Puede ser de beneficio en pacientes con citopenias o esplenomegalia sintomática y que tengan contraindicación de esplenectomia
- Como tratamiento paliativo en grandes masas ganglionares que no responden a la quimioterapia
- Puede ser utilizada como tratamiento único en pacientes con una sola área ganglionar afectada

Esplenectomia. Puede estar indica en algunas situaciones

- Pacientes con escasas adenopatías con citopenia atribuible al hiperesplenismo que no responde al tratamiento con quimioterapia
- Anemia hemolitica autoinmune o trombocitopenia inmune que no responden al tratamiento esteroideo
- Paciente con escasas adenopatías y esplenomegalia masiva sintomática que no responde a la quimioterapia o la irradiación esplénica

Medidas generales

- Tratamiento enérgico de cualquier episodio infeccioso
- Gammaglobulina intravenosa (0.5 g x kg cada 4 semanas) en pacientes con hipogammablobulinemia e incremento de los episodios infecciosos.
- Transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas en pacientes con citopenias severas que no responden al tratamiento

Leucemia prolinfocítica (LPL)

Criterios diagnósticos y características evolutivas

- El diagnóstico de LPL se realiza por la presencia de una Infiltración medular con más de 30 % de prolinfocitos y presencia en sangre periférica de al menos 55 % de prolinfocitos con inmunofenotipo tumoral.
- Todos los casos muestran en sangre periférica la presencia de gran cantidad de prolinfocitos, distinguibles por su relativo abundante citoplasma, así como núcleos con cromatina algo laxa y nucleolo evidente. En otros casos (los que se derivan de una LLC transformada) es posible ver una población dimórfica de linfocitos maduros y prolinfocitos, no obstante estos por lo general representan por lo menos 55 % del total de ellos.
- En la LPL de origen B (LPL-B), el inmunofenotipo es CD5-; las células malignas expresan además cantidades normales de IgM de superficie (lo que los diferencia de la LLC de células **B**. Las alteraciones citogenéticas más reportadas han sido la 14q+ y la t(6,12); también se han identificado anormalidades en el gen p53 en cerca de 50 % de los casos, lo que puede generar fenotipo de resistencia a drogas. Puede tener un curso indolente en algunos casos, pero por lo general se comporta de forma agresiva. El paciente de novo tiende a tener mayor edad al debut que el transformado, mostrándose muy sintomático y con estadios III-IV de Rai presentan gran esplenomegalia, menos linfadenopatías, así como anemia e hiperleucocitosis $>100x10^9$/L. Su media de sobrevida puede llegar a los 3 años. El paciente que parte de una transformación, tiene aún peor curso clínico y pronóstico, con sobrevida media de solo 9 meses.
- En la LPL de origen t(LPL-T), se han documentado alteraciones citogenéticas que involucran al cromosoma 11 y al 14q11. Las células malignas expresan CD3, CD4, CD5 y CD7, siendo además CD25- y CD8- , este último marcador en dos tercios de los casos. Su evolución es muy desfavorable y agresiva, con una media de sobrevida de solo 7 meses; todos los pacientes presentan esplenomegalia y gran leucocitosis al igual que la LPL-B, las adenopatías están presentes en 40 % de los casos, y la infiltración de piel en 20 %.

Estudios al diagnóstico

- Igual a la LLC

Tratamiento

- Ver cuadros en la página siguiente

LPL-B		
Inicio		
Fludarabina	20 mg/m²	D 1 - 5 i.v en 1 h/ cada 4 semanas
Ciclofosfamida	200 mg /m²	D 1 – 3 i.v en 15 min/ c/28 d
Pentostatina (2-deoxycoformicina)	4 mg/m²	1 v/semana x 3 semanas. 2 i.v 8 d -Seguir igual dosis cada 2 semanas x 3 aplicaciones
Completar 4 ciclos y evaluar respuesta		
-Sí RC	-Administrar otros 2 ciclos de igual dosis	Fin: consolidación c/mes x 6 meses
Al concluir se evaluará		
-Sí RC	-Pasar a otra línea	Determinar el tratamiento y observar
-Sí enfermedad progresiva o estable		
-Sí RP	-Consolidar con 3ra. línea de tratamiento	
2da. Línea		
Rituximab	375 mg/m²	1 v/semana x 4 semanas i.v
Al concluir se evaluará		
-Sí enfermedad progresiva o estable	-Pasar a otra línea de tratamiento	
-Sí RP	-Consolidar con 3ra. línea de tratamiento	
-Sí RC	-Administrar otros 2 ciclos de consolidación	
-Cualquier otra respuesta	-Pasar a la 4ta. línea de tratamiento	
3ra. Línea		
CHOP	Cada 21 días	
Completar 6 ciclos y evaluar		
-Sí RC	-Administrar otros 2 ciclos de consolidación	
-Cualquier otra respuesta	-Pasar a la 4ta. línea de tratamiento	
4ta. Línea		
-COP	-Cada 28 días, por 8-12 ciclos	
-Leukerán-prednisona	-Cada 28 días, por 12 ciclos	
Evaluar		
-COP	-Cada 28 días, por 8-12 ciclos	
-Leukerán-prednisona	-Cada 28 días, por 12 ciclos	
Evaluar		

(1) Días consecutivos y si se tolera bien. (2) Nº dosis = las que se necesiten para alcanzar respuesta máxima

LPL-T			
	1ra. Línea		
	1ª. semana [1]	**Otras sem.**[2]	**Premeditar**
-Campath-1H (Alemtuzumab, anti-CD52)	D 1: 3 mg D 2: 10 mg D 3: 30 mg Diluir en NaCl 0,9%, i.v en 2 h	Lunes: 30 mg Miérc.: 30 mg Viern.: 30 mg	-Paracetamol: 1 g 1 h antes -Antihistamínico 1 h antes
Terapéutica antimicrobiana profiláctica			
- Sulfaprim	1 tab 2 v/día	3 v/semana	D 8 – a 2 meses
-Aciclovir	200 mg 2 v/d	diario	
Evaluar			
-Sí RC	-Deten		

Leucemia de células peludas Crit

fin Tto.

erio

s

diag

nóst

-Sí RP	-Consolidar con 2da línea de tratamiento
-Si enfermedad progresiva o estable	-Pasar a otra línea de tratamiento

icos

En

sentido general la célula pilosa es un linfocito **B** con las siguientes características:

- Expresa inmunoglobulinas de superficie y reordenamiento de genes de cadenas ligeras y pesadas de tipo monoclonal.

- Expresa marcadores pan B(CD19,CD20,CD22) y un marcador de célula plasmática temprana (PCA-I).

- La célula peluda expresa antígenos de superficie no comunes sobre células **B**, como son el Cd11c (monocitos y neutrófilos), el CD25 (activador de células T) y el CD103 (intraepitelial de células T).

- No han sido descritas anormalidades cromosómicas específicas.

Hallazgos de laboratorio

- El 60-70 % de los pacientes con LCP tienen pancitopenia, con hematocrito entre un 20 a 35 %. El conteo total de leucocitos por debajo de 4,0 x 10^9/L. Las plaquetas con un rango entre 20-100x10^9/L.

- Anemia: 85 %
- Neutropenia: 80 %
- Trombocitopenia: 80 %
- Leucocitosis>10x10^9/L: 10-20 %
- Células peludas en SP: 90 %
- Células peludas en BMO: 100 %
- Hiperganmaglobulinemia: 20 %
- Azotemia: 30 %
- Función hepática anormal:20 %
- FAS elevada
- FAL elevada

Otros estudios que pudieran ser positivos:

- Factor reumatoideo
- Anticuerpos antinucleares
- Inmunocomplejos circulantes
- Antígeno de hepatitis B
- Crioglobulinas

Medulograma

- Muchas veces la aspiración es seca, por lo cual para hacer el diagnóstico debe complementarse con la biopsia de médula ósea (BMO).

Biopsia de médula ósea

La médula es frecuentemente hipercelular, con infiltración que puede ser difusa, focal o intersticial por células peludas. Un 10% de los pacientes presentan médulas hipocelulares, en las cuales las células peludas se ven adheridas a los adipocitos de la médula ósea. La médula ósea infiltrada por células peludas tiene la apariencia de panal de abeja, y la célula peluda de forma independiente la de huevo f ; a ito
pesar de esto, en ocasiones es difícil el diagnóstico, por tanto se acude a técnicas de inmunohistoquímica. Se observan grados variables de fibrosis reticulínica.

Citoquímica

- La célula peluda es 95 % positiva a la fosfatasa ácida, y resistente al ácido tartárico

Inmunofenotipo

La célula peluda tiene un fenotipo **B** maduro, y típicamente expresa una o más cadenas pesadas de Ig y un solo tipo de cadena ligera. Estas células expresan antígenos pan-B, incluidos CD19, CD20, CD22 y CD 25. El antígeno de linfocito de mucosa CD103 es un marcador sensible de LCP cuando se co-expresa con antígenos pan B. La célula peluda también expresa CD11c, marcador de linaje mielomonocitico y el CD25 de la cadena alpha del receptor de la interleukina 2.

Criterios para el diagnóstico de la LCP

- Espleomegalia
- Citopenias
- Citoquímica (fosfatasa ácida (+), ácido tartárico resistente) en SP y/o MO.
- Inmunofenotipo B (pan B (+), CD25 , CD11c y coexpresión de CD103)
- Morfología típica en SP, MO Y BMO

Estudios al diagnóstico

- Igual a la LLC

Tratamiento

La decisión de iniciar tratamiento se basará en la presencia de citopenias sintomáticas (CAN <$1x10^9$/L, Hb <11 g/L, plaquetas < $100x10^9$/L), esplenomegalia masiva u otras complicaciones, así como aquellos con enfermedad progresiva. Cerca de una décima parte de los pacientes con esta enfermedad no necesitarán tratamiento.

- **1ra línea de tratamiento**: la **cladribina** (2-clorodeoxiadenosina, 2-CdA) administrada intravenosamente por infusión continua o inyecciones

subcutáneas diarias por una semana resulta en una tasa de respuesta completa de 50 % a 80 % y en una tasa de respuesta general de 85 % a 95 %.La tasa de respuesta fue menor en 979 pacientes que fueron tratados con el mecanismo del Grupo C del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (50 % tasa de remisión completa, 37 % tasa de remisión parcial). Las respuestas son duraderas con esta terapia de ciclo corto, y los pacientes que sufren recaídas, generalmente responden a un reinicio del mismo con cladribina. Este fármaco es factible de ocasionar fiebre e inmunosupresión, con casos de infección documentada en un tercio de los pacientes tratados. En un estudio retrospectivo de pacientes con fiebre neutropénica relacionada a la cladribina filgrastim (G-CSF) no demostró disminuir el porcentaje de pacientes con fiebre, el número de días febriles, o la frecuencia de internación por antibióticos. El aumento potencial del riesgo de desarrollar un segundo cáncer con este fármaco es algo que todavía se considera polémico.

- **2da línea de tratamiento**: la **pentostatina** administrada intravenosamente semana por medio por 3 a 6 meses produce una tasa de respuesta completa de 50 % a 76 % y una tasa de respuesta general de 80 % a 87 %. Las remisiones completas son de duración substancial. En dos ensayos que tuvieron un seguimiento medio de 9 años, la supervivencia sin recaídas varió de 56 % a 67 %. Entre los efectos secundarios se encuentran fiebre, inmunosupresión, citopenias y disfunción renal. Una comparación aleatoria de pentostatina e interferón-alfa demostró mayor y mejor respuesta duradera a la pentostatina.

- **3ra línea de tratamiento**: el interferón alfa administrado subcutáneamente 3 veces a la semana por un año provee una tasa de respuesta completa de 10 % y una tasa de respuesta general de 80 %. El medicamento frecuentemente produce un síndrome similar al de la influenza durante la etapa temprana del tratamiento. Entre los efectos tardíos se encuentran depresión y letargia. Los pacientes que responden y recaen por lo general responden a un nuevo tratamiento con interferón-alfa. La remisión puede ser prolongada con un régimen de mantenimiento de dosis baja. Una comparación aleatoria de pentostatina e interferón-alfa demostró respuestas más altas y más duraderas a pentostatina. Se reservará su uso en las siguientes situaciones:

¾ No se disponga de terapia con análogos de las purinas.

¾ Pacientes que han fallado a los análogos de las purinas.

¾ Pacientes con LCP tratados inicialmente con interferón-alfa para mejorar sus conteos hematológicos y puedan tolerar posteriormente los análogos de las purinas con pocas complicaciones infecciosas.

- **4ta Línea de tratamiento**: la esplenectomía normalizará parcial o completamente la sangre periférica en la gran mayoría de los pacientes con leucemia de células pilosas. Está indicada en las siguientes situaciones: esplenomegalia sintomática (masiva, dolorosa, infarto o rotura esplénica), pancitopenia mantenida después de la quimioterapia y es discutido su uso en la embarazada. Generalmente no se presenta ningún cambio, o muy poco, en la médula ósea después de efectuada la esplenectomía, y virtualmente todos los pacientes presentan enfermedad progresiva dentro de un período de 12-18 meses. Por lo tanto, puesto que se encuentran disponibles un número de alternativas más efectivas, el papel de la esplenectomía está en descenso en lo que respecta al tratamiento de esta enfermedad.

Coordinaciones con otros servicios

Se establecerán las coordinaciones con los distintos servicios para la realización de las investigaciones que permitan diagnosticar la enfermedad el estadio y la decisión del tratamiento.

Ingresos

Los pacientes se ingresaran en el servicio de Hematología y procederán de los otros servicios del hospital, de los hospitales del segundo nivel de atención y de la consulta intrahospitalaria.

Consulta

Los pacientes serán seguidos ambulatoriamente en la consulta de hemopatias malignas del servicio de hematología. La quimioterapia se le administra en el área designada para esta función en el hospital. La radioterapia se le aplicará en el departamento de medicina nuclear

EVALUACIÓN Y CONTROL

Estructura

- Los recursos humanos fundamentales estarán integrados por los especialistas de Hematología en coordinación con el responsable del protocolo.

- Los recursos materiales son los disponibles en el hospital para el estudio y tratamiento de estas neoplasias.

Procesos

- Incluir a todos los pacientes en la base de datos de hemopatías del servicio.

Resultados

- Lograr un sobrevida global mayor de 5 años.
- Evaluar la sobrevida global y libre de enfermedad a los 3, 5 y 7 años de haber concluido el tratamiento.

Información a pacientes y familiares

Al ingreso se le informará al paciente y familiares sobre los procedimientos a los cuales será sometido con el fin de arribar al diagnóstico y/o estadio o extensión de la enfermedad. Cuando estos procedimientos impliquen algún riesgo se le informará detalladamente a paciente y familiares, y se solicitará el consentimiento para la realización del mismo. Concluidos los estudios se le brindará una información sobre la enfermedad, el tratamiento a seguir, el pronóstico y el correspondiente seguimiento. Esta información se hará con la mayor claridad y prudencia.

Bibliografia

1. Rai, KR, Chiorazzi, N. Determining the clinical course and outcome in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2003; 348:1797.

2. Shanafelt, TD, Geyer, SM, Kay, NE. Prognosis at diagnosis: integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with CLL. Blood 2004; 103:1202

3. Damle, RN, Ghiotto, F, Valetto, A, et al. B-cell chronic lymphocytic leukemia cells express a surface membrane phenotype of activated, antigen-experienced B lymphocytes. Blood 2002; 99:4087.

4. Tobin, G, Thunberg, U, Johnson, A, et al. Somatically mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002; 99:2262.

5. Guarini, A, Gaidano, G, Mauro, FR, et al. Chronic lymphocytic leukemia patients with highly stable and indolent disease show distinctive phenotypic and genotypic features. Blood 2003; 102:1035.

6. Krober, A, Seiler, T, Benner, A, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002; 100:1410.

7. Dewald, GW, Brockman, SR, Paternoster, SF, et al. Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence in situ hybridization: correlation with significant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2003; 121:287.

8. Saven A. Hairy cell Leukemia.En: Beutler E, Litchman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. Williams Hematology. 6 ed. New York: McGaw –Hill, 2001:1195-1202

9. Kipps TJ. Chronic Lymphocytic Leukemia and related disorders.En: Beutler E, Litchman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. Williams Hematology. 6 ed. New York: McGaw –Hill, 2001:1163-1194